

PCT

世界知的所有権機関  
国際事務局

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<b>(51) 国際特許分類7</b> <b>A61K 31/409, A61P 9/00 // C07D</b> <b>487/22</b>	<b>A1</b>	<b>(11) 国際公開番号</b> <b>WO00/59505</b>  <b>(43) 国際公開日</b> 2000年10月12日(12.10.00)
<b>(21) 国際出願番号</b> PCT/JP00/02156  <b>(22) 国際出願日</b> 2000年4月3日(03.04.00)  <b>(30) 優先権データ</b> 特願平11/95654 1999年4月2日(02.04.99) <b>JP</b>  <b>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について)</b> 明治製菓株式会社 (MEIJI SEIKA, KAISHA, LTD.)(JP/JP) 〒104-8002 東京都中央区京橋2丁目4番16号 Tokyo, (JP) <b>(72) 発明者 ; および</b> <b>(75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ)</b> 長江恒幸(NAGAE, Tsuneyuki)(JP/JP) 會沢勝夫(AIZAWA, Katsuo)(JP/JP) 〒160-0022 東京都新宿区新宿6丁目1番1号 東京医科大学内 Tokyo, (JP) <b>(74) 代理人</b> 弁理士 八木田茂, 外(YAGITA, Shigeru et al.) 〒105-0003 東京都港区西新橋1丁目1番15号 物産ビル別館 Tokyo, (JP)		<b>(81) 指定国</b> JP, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE)  添付公開書類 国際調査報告書
<b>(54)Title: INHIBITORS FOR VASCULAR RECONSTRUCTION AFTER ANGIOPLASTY</b>  <b>(54)発明の名称</b> 血管形成術後の血管の再狭窄の抑制剤  <b>(57) Abstract</b> Novel medicinal compositions to be used in pthochemotherapy whereby vascular reconstriction after percutaneous transluminal coronary recanalization or percutaneous transluminal angioplasty can be inhibited which contain as the active ingredient mono-L-aspartylchlorin e6 or mono-L-glutamylchlorin e6 or salts thereof; and a photodynamic therapy method for inhibiting vascular reconstriction after angioplasty by using these compositions.		

(57)要約

経皮経管的冠動脈形成術または経皮経管的血管形成術を受けた血管の再狭窄を抑制できる光化学療法に用いるための新規な医薬組成物として、モノローL-アスパルチルクロリン e 6 またはモノローL-グルタミルクロリン e 6 またはその塩を有効成分として含有する血管の再狭窄抑制剤組成物が提供される。また、本組成物を用いて、血管形成術後の血管の再狭窄を抑制する光線力学的療法的方法が開発された。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	DM	ドミニカ	KZ	カザフスタン	RU	ロシア
AG	アンティグア・バーブーダ	DZ	アルジェリア	LC	セントルシア	SD	スーダン
AL	アルバニア	EE	エストニア	LI	リヒテンシュタイン	SE	スウェーデン
AM	アルメニア	ES	スペイン	LK	スリ・ランカ	SG	シンガポール
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LR	リベリア	SI	スロヴェニア
AU	オーストラリア	FR	フランス	LS	レソト	SK	スロヴァキア
AZ	アゼルバイジャン	GA	ガボン	LT	リトアニア	SL	シエラ・レオネ
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB	英国	LU	ルクセンブルグ	SN	セネガル
BB	バルバドス	GD	グレナダ	LV	ラトヴィア	SZ	スワジランド
BE	ベルギー	GE	グルジア	MA	モロッコ	TD	チャード
BF	ブルキナ・ファソ	GH	ガーナ	MC	モナコ	TG	トーゴ
BG	ブルガリア	GM	ガンビア	MD	モルドヴァ	TM	タジキスタン
BJ	ベナン	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TR	トルクメニスタン
BR	ブラジル	GR	ギリシャ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TT	トリニダード・トバゴ
BY	ベラルーシ	GW	ギニア・ビサウ		共和国	TZ	タンザニア
CA	カナダ	HR	クロアチア	ML	マリ	UA	ウクライナ
CF	中央アフリカ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	UG	ウガンダ
CG	コンゴ	ID	インドネシア	MR	モリタニア	US	米国
CH	スイス	IE	アイルランド	MW	マラウイ	UZ	ウズベキスタン
CI	コートジボアール	IL	イスラエル	MX	メキシコ	VN	ヴェトナム
CM	カメルーン	IN	インド	MZ	モザンビーク	YU	ユーゴスラヴィア
CN	中国	IS	アイスランド	NE	ニジェール	ZA	南アフリカ共和国
CR	コスタ・リカ	IT	イタリア	NL	オランダ	ZW	ジンバブエ
CU	キューバ	JP	日本	NO	ノールウェー		
CY	キプロス	KE	ケニア	NZ	ニュージーランド		
CZ	チェコ	KG	キルギスタン	PL	ポーランド		
DE	ドイツ	KP	北朝鮮	PT	ポルトガル		
DK	デンマーク	KR	韓国	RO	ルーマニア		

## 明 細 書

## 血管形成術後の血管の再狭窄の抑制剤

技術分野

本発明は、血管の病変狭窄部が血管形成術、例えば経皮経管的冠動脈形成術(Percutaneous transluminal coronary angioplasty, 略語: PTCA)または、経皮経管的血管形成術(Percutaneous transluminal angioplasty, 略語: PTA)により拡張処理された後に、血管の拡張処理された部分が血管内膜肥厚により再び狭窄するのを抑制するために行われる光化学療法または光線力学的療法 (Photodynamic therapy, 略語: PDT) で用いられて光感受性剤として作用し且つ血管内膜肥厚抑制効果を示す血管再狭窄抑制剤組成物に関する。

さらに、本発明は、血管形成術を受けた後の血管が上記のように血管内膜肥厚により再狭窄するのを抑制するために行われる光化学療法または光線力学的療法方式の新しい血管再狭窄の抑制方法に関する。

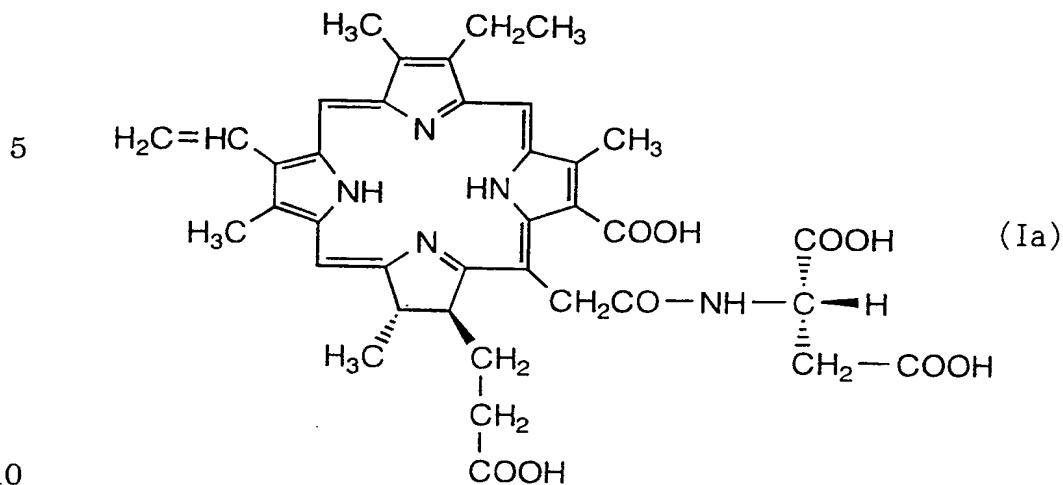
15 背景技術

光線力学的療法 (以下、PDT と略す) とは、紫外線またはレーザー光の照射により励起される光感受性物質を先ず投与し、前投与された光感受性物質が集積して存在する生体の病変部位または光感受性物質を含む血液に光の照射を施すなどにより光感受性物質を励起して光感受性物質の殺細胞作用を励起し、これにより病変部の治療を行う化学療法である(Ann. Vasc. Surg. Vol. 9, p80-86, 1995 および Cardiovasc. Surg. Vol. 3, p489-494, 1995)。

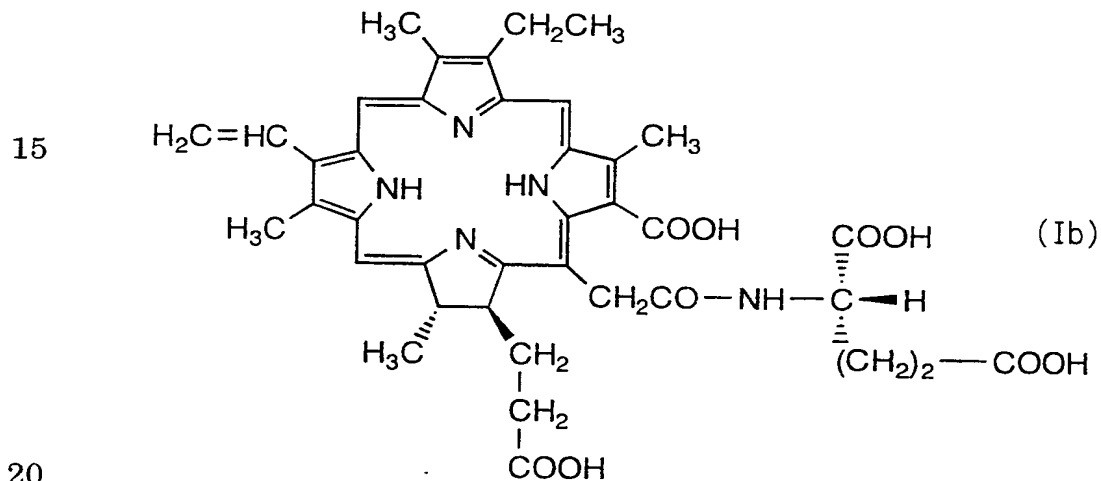
特公平 6-88902 号公報および特公平 6-89000 号公報には、蛍光性のテトラピロール誘導体、例えばモノーL-アスパルチルクロリン e 6 およびモノーL-グルタミルクロリン e 6 あるいはそれらの塩を、PDT による腫瘍

の診断および治療に光感受性剤として用いることが記載されている。

モノーL-アスパルチルクロリン e 6 は次式(Ia)



で表される化合物である。また、モノーL-グルタミルクロリン e 6 は次式(Ib)



で表される化合物である。

また、上記の蛍光性テトラピロール化合物は、心筋梗塞や狭心症を誘発する冠動脈硬化症ならびに一過性脳虚血症や脳梗塞を誘発する脳動脈硬化症などを含めて、動脈硬化症の病変部に選択的に集積するので動脈硬化症の光線力学的療法で光感受性剤として用いられ、動脈硬化症に治療効果の

25

あることが報告されている（特開平 4-330013 号および米国特許第 5308861 号明細書）。

- 一方、動脈硬化に基づく虚血性動脈疾患の治療としては動脈の狭窄部を拡張するために、PTCA や PTA が一般に用いられている。これには、血管内
- 5 カテーテルが用いられる。しかし、術後に、30%～60%の割合で拡張処理された血管部位に再狭窄が生じるという問題がある。血管の再狭窄は、血管の中膜平滑筋細胞の増殖および遊走に原因する新生内膜肥厚により起こるものである。その発症機序は次のように考えられている。すなわち、バルーンカテーテルにより PTCA または PTA で動脈硬化病巣の狭窄部を拡張する
- 10 際に、バルーンにより血管内皮細胞およびその周辺の組織が損傷されて、内皮下組織が露出し、血小板を活性化する。活性化した血小板はバルーンによる損傷部位に対する修復反応として粘着・凝集し、PDGF（血小板増殖因子）や TGF- $\beta$ （形質転換増殖因子）等の平滑筋増殖因子を放出する。更にマクロファージが傷害部位に浸潤し、そこで各種増殖因子を放出する。
- 15 これらが共に血管の中膜平滑筋細胞の分化、増殖、遊走の引き金となり、これらの刺激により血管の新生内膜を形成する血管内膜平滑筋細胞自身も増殖因子を放出する。このようにして、長期にわたって残留する内膜肥厚が血管内に形成される。その結果、血管の再狭窄が起こる（血管と内皮、Vol 6, p.56-64, 1996）。
- 20 これ迄に、抗アレルギー薬、ACE 阻害薬、angiotensin II 拮抗薬、抗血小板薬、PDE III 阻害薬等の幾つかの薬剤が PTCA または PTA 治療後の血管の内膜肥厚に対し、抑制作用を有することが動物試験で認められている（特開平 9-188619、特開平 8-176013、特開平 7-25768 号）。

- 前記の試験された薬剤の作用機序は上記の血管の内膜肥厚の発症機序の
- 25 過程を抑制・阻害するものである。しかしながら動物とヒトにおけるそれ

その関与の違いなどから、前記の薬剤の有効性に大きな開きがある。現在、血管の再狭窄を防止する方法の臨床の場では、各種の補助的な薬物療法が行われる他、ステントの併用が行われ一定の効果を上げているが、未  
5 だ十分ではなく、PTCA または PTA を受けた血管の再狭窄を抑制するための  
更に有効な治療法が待たれている(Dtsch. med. Wschr, Vol. 123, p840-846, 1998)。

一方、PDT で光感受性物質としては現在、フォトフリンが癌治療の臨床で用いられている。フォトフリンを用いる場合は投与後から照射迄の時間が48～72時間であるように設定することが必要であり、フォトフリンによる  
10 光線過敏症は4週間まで持続することから、フォトフリンの投与後4週間の遮光期間を要する。このため入院期間が長い上、患者のQOLを低下させている(日レ医誌、Vol. 18, p295-300, 1997)。これに対して癌治療の  
PDT でモノローL-アスパルチルクロリン e 6 または四ナトリウム塩を用いる場合、その投与後レーザー照射迄の時間が4～6時間と極めて短く設  
15 定できて有利であり、該化合物による光線過敏性の消失時間は2週間程度でフォトフリンの場合の2分の1である。

本発明者らは、先に、血管形成術(例えばPTCA またはPTA)を受けた血管に対して、血管内に挿入された棒状のレーザー照射用光ファイバーを用いてレーザーの血管内照射を行うことから成るPDTを応用することにより、血管  
20 の再狭窄を抑制する治療方法を報告した(第62回日本循環器学会学術集会発表抄録集、p465、1998)。しかしながら、本発明者らにより、先に報告された前記の治療方法では、PTCA またはPTAにより血管の狭窄部を拡張された血管がそのPTCA またはPTA処理された血管部位の個所で再び狭窄することを完全に且つ常時に抑制できる治療効果を得られなかった。

25 従って、現在でも、PTCA またはPTAのような血管形成術後の血管が再狭

窄するのを確実に抑制できる方法であって、レーザの血管内照射で PDT に  
より血管の血管形成術処理部位を簡便に、選択的に且つ効率よく処理でき  
てしかも臨床に応用できるところの、血管形成術後の血管の再狭窄を抑制  
5 する新しい光線力学的療法を開発することが要望されており、また血管再  
狭窄のための光線力学的療法の新方法に用いるのに適当な光感受性剤とし  
て作用できる新しい血管再狭窄抑制剤を提供することが要望されている。

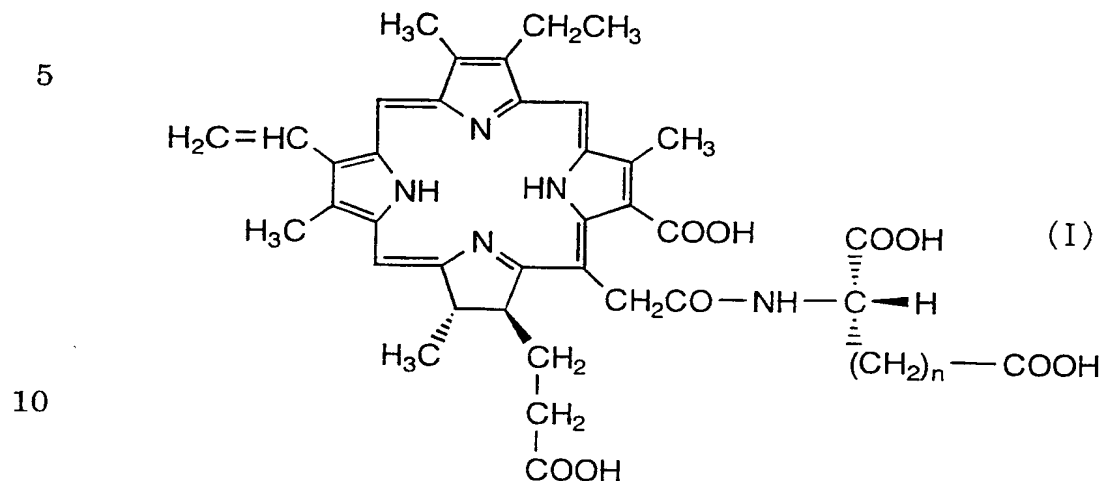
#### 発明の開示

そこで本発明者らは、上記の要望を満たすことのできる血管再狭窄の新  
しい抑制剤または予防剤を得るための研究を行った。その結果、前記のモノ  
10 ノーL-アスパルチルクロリン e 6 またはその四ナトリウム塩を、PTCA ま  
たは PTA のような血管形成術を受けた血管を有する患者に静脈内投与した  
場合に、そして成人の患者への該クロリン e 6 化合物の投与量を 0.01~  
50mg/kg、好ましくは 0.1~5 mg/kg に調整した時に、該クロリン e 6 化合  
物の投与の時から 10 分~6 時間後にモノーL-アスパルチルクロリン e  
15 6 またはその四ナトリウム塩が血管の PTCA または PTA 処理部位における血  
管の中膜および内膜の平滑筋細胞中に選択的に集積できることが見出され  
た。更に前記のようにして血管平滑筋細胞層に集積したモノーL-アスパ  
ルチルクロリン e 6 の量（または濃度）は、664nm のレーザ光の血管内照  
射を受けると、上記の部位における血管の内膜肥厚を阻止して血管の再狭  
20 窄を抑制する効果を安定に発揮するのに十分であることが知見された。

さらに、モノーL-グルタミルクロリン e 6 またはその四ナトリウム塩  
も、モノーL-アスパルチルクロリン e 6 またはその四ナトリウム塩と同  
様に使用される場合に、同様な効果を有することが知見された。

従って、第 1 の本発明においては、経皮経管的冠動脈形成術または経皮  
25 経管的血管形成術を受けた血管の拡張処理部の再狭窄を、血管内レーザ照

射で光線力学的療法により抑制する方法に光感受性剤として用いられて、  
 しかも血管壁内で血管内膜肥厚の抑制作用を示す血管再狭窄の抑制剤組成  
 物において、次の一般式(I)



(式中、nは1または2の整数を示す)で表されるモノーL-アスパルチ  
 ルクロリン e 6 またはモノーL-グルタミルクロリン e 6、もしくは薬理  
 学的に許容されるその塩を有効成分として含有することを特徴とする血管  
 15 の再狭窄抑制剤組成物が提供される。

上記の一般式(I)で表わされる化合物のうち、n=1の化合物は上記の式  
 に示されるテトラピロール環の側鎖部分である基-CH<sub>2</sub>COOHにL-  
 アスパラギン酸がそのアミノ基でアミド結合している形の化合物であり、  
 この化合物がモノーL-アスパルチルクロリン e 6である。この化合物の  
 20 4個のカルボキシル基において、四ナトリウム塩の形であるのが好ましい。  
 上記の一般式(I)で表わされる化合物のうち、n=2の化合物は、上記のL-  
 アスパラギン酸の代わりにL-グルタミン酸がアミド結合している形の  
 化合物であり、これがモノーL-グルタミルクロリン e 6である。

本発明の組成物で有効成分として用いる一般式(I)の化合物は、一般的  
 25 には、塩基と結合して塩を生成してもよい。塩基と反応して形成される塩



としては、例えばナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウム、トリエチルアンモニウム、トリメチルアンモニウム、モルホリンおよびピペリジンとの塩がある。

5 本発明の組成物の投与の対象となる疾患は、各種の腫瘍、加齢性黄斑変性症などの眼底疾患、アテローム性動脈硬化症および四肢の末梢血管、冠動脈、脳動脈を含めて、全ての血管の狭窄部の拡張処理部位、例えばステント、静脈グラフト・人工血管の施術後における血管の再狭窄ならびに血管形成術に起因する血管の血管内膜肥厚による血管の再狭窄である。

10 本発明の組成物で有効成分としての式(I)の化合物は、経口的にあるいは静脈内または筋肉内注射により非経口的に投与することができる。また経皮的にも投与できる。例えば、本発明の組成物は有効成分の化合物をナトリウム塩の形で含み、しかも凍結乾燥した無菌のかつ発熱物質を含まない組成物として製剤することができる。

15 経口投与の場合の本発明組成物では、有効成分の化合物を固体または液体状の担体と混和することができ、錠剤、口腔剤、トローチ剤、カプセル剤、懸濁剤、シロップ剤等の形で製剤とすることができる。

本発明の組成物における有効成分の化合物の含量割合は剤形によって異なるが、好都合な含量割合は投与単位物の重量の約2～60%の範囲にあるのがよい。

20 本発明の組成物の注射用の望ましい製剤形態としては、有効成分の化合物を含む無菌の水溶液または分散液あるいは無菌の凍結乾燥剤がある。担体としては例えば水、エタノール、グリセロール、プロピレングリコール、植物油などが好ましい。また多くの場合、等張剤、例えば糖または塩化ナトリウムを含むことが好ましい。

25 本発明の組成物の注射用製剤の場合では、有効成分の化合物の吸収を遅

らせる薬剤、例えばモノステアリン酸アルミニウムあるいはゼラチンを配合させることができる。

本発明の組成物に含まれる有効成分の化合物の投与量は、治療の目的によって異なるが、一般的には成人に対し一回当たり 0.01~50mg/kg 体重であり、好ましくは 0.1~5 mg/kg 体重の投与量で投与する。

モノーL-アスパルチルクロリン e 6 またはこれの四ナトリウム塩を投与して、数分から数十時間経過後に、好ましくは 0.5~6 時間後に血管の元の狭窄病変部位に光線を照射する血管内レーザー照射を行うことにより、PDT を実施する。PDT 用の照射源については限定されないがレーザー光線が好ましい。

レーザー光線の照射には、フィルターを通した強力な連続光源、励起した色素または他のレーザー、および送光システム等が使用される。照射するレーザー光は 360~760nm、好ましくは 560~760nm の波長が用いられ、より好ましくは 664nm が用いられる。照射強度は適宜に選択され、通常は 10~1000mW/cm<sup>2</sup>、好ましくは 20~500mW/cm<sup>2</sup> の範囲が用いられる。レーザーの照射量(J/cm<sup>2</sup>) は、そのレーザー光の照射強度(W/cm<sup>2</sup>) と照射時間(sec.)との積として計算され、その単位は、J=W×sec. として換算される。腫瘍の PDT 治療の場合の照射量は 50~200 J/cm<sup>2</sup> が用いられるが、本発明による血管再狭窄抑制剤の為の血管内レーザー照射は、より少ない照射量 (1~100 J/cm<sup>2</sup>) で十分である。

前述のように、モノーL-アスパルチルクロリン e 6 またはその四ナトリウム塩は、適切な投与量で PTCA または PTA を受けた血管を有する患者に投与された後に、適当な時間の経過した時点で血管の PTCA または PTA 処理部位に十分な量で選択的に集積できる。

そのように血管の PTCA または PTA 処理部位の血管壁内に集積されたモノ

ーL-アスパルチルクロリン e 6 またはその四ナトリウム塩は、血管内に挿入された血管内カテーテル型のレーザー照射用光ファイバーを通して照射するレーザーの血管内照射により十分な量のレーザー光を前記の PTCA または PTA 処理部位の血管壁細胞内で受けると、レーザー励起されることができ、

5   そして血管壁の中膜および内膜平滑筋細胞に対して殺細胞作用を発揮し、そして血管内膜肥厚に対する抑制作用と血管再狭窄の抑制効果を奏することができる。しかしながら、血管壁細胞層内に集積した前記のクロリン e 6 化合物は、その励起に必要で十分な量のレーザー光を受けない限り、所期の効果を発揮できない問題がある。そして棒状のレーザー照射光ファイバ

10   ーを用いる場合には、血管内の該光ファイバーのセンタリング（血管の中央に位置させる事）が困難であること、また血液（及び血液中の薬剤）によるレーザー伝達に対する干渉、すなわちレーザーの到達障害があることから、血管の処理すべき血管部位の場所によって、得られる血管再狭窄抑制効果が異なったり、また抑制の効果が不十分となる問題があることが認められ

15   た。従って、本発明が解決しようとする別の課題は、血管内で均一で安定な量のレーザーを照射できる PDT の実施条件を見出し、モノーL-アスパルチルクロリン e 6 の血管再狭窄抑制効果を確実に発揮できる方法を開発することである。

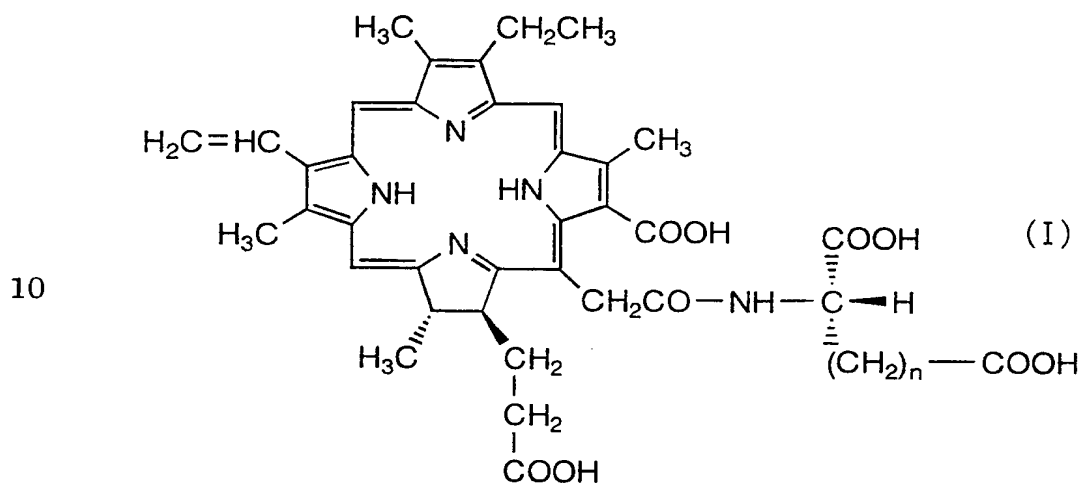
上記の課題を解決するために、本発明者らは、別段の研究を進めた。鋭

20   意研究した結果、PDT 用の光感受性物質としてモノーL-アスパルチルクロリン e 6 を投与した後に、レーザー照射光ファイバーを公知のバルーンカテーテルの中央縦孔の内部に配置して成るレーザー照射装置を用い、この装置を血管内に挿入して該装置のバルーンがPTCAまたはPTA処理された血管部位に向き合う位置に来るように該装置を保定し、しかも該バルーンを膨

25   張させ、これにより該装置の光ファイバーの中心軸を血管内腔の中心に維

持し、かつ血液による干渉を除外できるバルーンの膨張状態でレーザー照射して PDT を実施することにより、該クロリン e 6 化合物の光励起を起こさせ、それにより該化合物の内膜肥厚抑制効果を安定して均一に発揮させ得ることを確認した。

5 従って、第 2 の本発明においては、一般式(I)



(式中、nは1または2である)のモノーL-アスパルチルクロリン e 6  
 15 またはモノーL-グルタミルクロリン e 6 またはその塩を、血管形成術を受けた血管をもつ患者に投与し、しかもその投与量を式(I)の化合物が血管の血管形成術処理部位の血管壁細胞層に有効な量で集積するのに足る投与量であるように調整し、さらにカテーテル中央縦孔を有し且つレーザー透過性のバルーンを具えたバルーンカテーテルの中央縦孔の内部にレーザー照射  
 20 光ファイバーを配置して成るレーザー照射装置を、前記の血管の血管形成術処理部位の個所の血管内に経皮経管的に挿入し、定位させ、前記装置のバルーンカテーテルの膨張液導入管を通してカテーテルのバルーン中に膨張液の導入により該バルーンを膨張させ、膨張したバルーンの把持力によりカテーテル中央縦孔の内部に配置されたレーザー照射光ファイバーの中心軸  
 25 を、血管内腔の中心に維持し、そして前記の血管処理部位の血管壁内に集

- 積した式(I)の化合物を、照射レーザー光が該光ファイバーの発光部から前記の膨張したバルーンを通して外向きに照射されるようにして、該光ファイバーで伝導された適当な波長のレーザー光で照射し、これによって、式(I)の化合物を光励起して血管内膜肥厚の抑制作用を発揮させることから成る、
- 5 血管形成術後の血管の血管内膜肥厚を抑制し且つ血管の再狭窄を抑制するための光線力学療法的方法が提供される。

- 第2の本発明で用いるレーザー照射光ファイバーを公知のバルーンカテーテル内部に配置して成るレーザー照射装置を構築するためには、従来の経皮経管的冠動脈形成術(PTCA)あるいは経皮経管的血管形成術(PTA)に用い
- 10 た市販あるいは公知のバルーンカテーテル装置の中央縦孔に対して、食道粘膜や肺気管部の腫瘍治療のためのPDT用の市販あるいは公知のレーザー照射用光ファイバーを適宜、組み込むことができる。

- 第2の本発明の方法において、用いられるレーザー照射装置を組立てるためには、市販あるいは公知の装置が適宜組み合わせて用いられる。1)バルーンカテーテルのバルーン膜の材質がレーザーを透過すること、2)バル
- 15 ーンを膨張することによって、照射光を伝達する光ファイバーの中心軸が血管内腔の中心に維持されて、血管壁に均一にレーザーを照射できること、および3)バルーンを膨張することによって血流を制限することができることの3条件を満たす性能を得られるレーザー照射装置であれば、どのようなものでも、本発明の方法に使用することができる。
- 20

下肢大動脈のように太い血管を対象とする場合には、肺癌や食道癌の治療のためのPDT用の市販バルーン付き照射光ファイバーを使用することも可能である。

- また、市販の各種インターベンション用カテーテルに、線状の照射光フ
- 25 アイバーを挿入して組込んで成るレーザー照射装置でレーザー照射する方法も

本発明の方法に用いることが可能である。例えば、Eur J Vasc Endovase Surg Vol.16(4), p284-291 (1998)には PTA 用バルーンカテーテルを用い、これからガイドワイヤーを取り除いた後に、線状の照射光ファイバーを挿入して成るレーザ照射装置でレーザ照射する方法が記載されている。

- 5 同様に、冠動脈を対象とする場合には、市販の PTCA 用のバルーンカテーテルと同様な構造を有して且つバルーン部分がレーザ透過性材質であるバルーンカテーテルを用い、PTCA を実施後、該カテーテルのガイドワイヤー挿入口より線状の照射光ファイバーを挿入して組立られるレーザ照射装置を使用することも可能である。また、照射光ファイバーに適当な材質の X
- 10 線マーカをつけて照射光ファイバーの位置の確認が出来るようにすることも本発明に使用可能である。更に、冠動脈の血流を適度に維持できる様に改変した構造の装置を用いることも、本発明の方法の目的に沿うものであれば使用可能である。また、近年、血管形成術でバルーンカテーテルを使用する時にはステントの併用が一定の効果を示している。ステント留置
- 15 と組み合わせた本発明の PDT 方法を行うことも可能である。

添付図面の第 1 図には、第 2 の本発明方法で使用できて血管内に挿入できるレーザ照射装置の縦断面図解図が示される。第 1 図のレーザ照射装置は、レーザ伝導用の光ファイバー(3)を有し、光ファイバー(3)の先端には、これに接続したレーザ発光部(3')が設けられる。光ファイバー(3)およびそ

20 のレーザ発光部(3')は、経皮経管的冠動脈形成術(PTCA)または経皮経管的血管形成術(PTA)に常用される円筒形の中空袋体(またはジャケット) (1')と中央縦孔(6)(図示せず)とを有する鞘構造の合成樹脂製バルーンカテーテル(1)の中央縦孔内に、嵌挿されて定置されてある。しかもバルーンカテーテル(1)の内孔壁面(1'')に対して光ファイバー(3)は接合されて、全体と

25 して一体型の構造体としてレーザ照射装置を形成する。

該構造体では、光ファイバー(3)のレーザ発光部(3')がバルーンカテーテル(1)のバルーン形成部(2)に向き合う位置に在るように接合される。また、バルーンカテーテル(1)の終端の近くには、伸長性バルーンを膨張させるためにカテーテルの中空袋体(ジャケット)(1')内に注入される膨張液(例えば、無菌生理食塩水)を導入するための入口管(4)を有する。ジャケット(1')およびバルーン形成部(2)に膨張液を注入されると、液圧によりバルーン形成部(2)は伸長して膨張し、バルーンを形成することができる。

添付図面の第2図は、第1図のレーザ照射装置を血管内に挿入させた後に、注入された膨張液によりバルーン形成部が膨張して形成されたバルーン(2')を有する状態のレーザ照射装置の縦断面図解図および血管の縦断面図解図を示す。

第2図において、レーザ照射装置中で光ファイバー(3)が貫設されたバルーンカテーテル(1)は、膨張したバルーン(2')を有し、膨張したバルーン(2')の頂上表面は、血管(5)の血管壁(5')の内面に対して、バルーン(2')内に注入された膨張液の圧力を受けて、血管壁(5')に対して密接される。膨張されたバルーン(2')は、その内部に注入された膨張液の液圧の助けにより、光ファイバー(3)に対して把持力を示し、光ファイバー(3)の中心軸を血管内腔の中心に維持するようにして、レーザ照射装置を血管内で定置できる。

添付図面の第3図は、PTCAまたはPTAに常用される円筒形の中空袋体(ジャケット)(1')と中央縦孔(6)とを有する鞘構造の合成樹脂製バルーンカテーテルの縦断面図解図を示す。第3図に示されたバルーンカテーテルは、第1図に示されたレーザ照射装置から、光ファイバーおよびそのレーザ発光部を取り去った後に得られる構造を有する。

第3図に示されたバルーンカテーテル(1)は、その中空袋体またはジャケット(1')とバルーン形成部(2)と、膨張液導入用の入口管(4)と、中空な中

5 中央縦孔(6)とを有する。第3図に示されたバルーンカテーテルをカテーテル挿入用シースを用いて血管内に経皮経管的に挿入する。そして、ガイドワイヤーを案内として利用することにより、バルーンカテーテルを第2の本発明方法での処置を受けるべき予定の血管位置まで導き、定着する。その後、ガイドワイヤーを引き抜く。その後に光ファイバーをバルーンカテーテルの空の縦孔(6)に通して挿入し、バルーンカテーテル(1)の内部に定置すると、第2の本発明方法で利用できるレーザ照射装置が血管内で組立てることができる。

次に、第2の本発明方法を実施するに当たって、第1図のレーザ照射装置を使用する手順を説明する。

すなわち、PTCA または PTA を受けた血管をもつ患者に式(I)の化合物、好ましくはモノーL-アスパルチルクロリン e 6 またはその塩を適当な投与量で投与する。投与された化合物が PTCA または PTA 処理された血管部位に集積した時点を予測しておき、その予測した時点の前後の至適なタイミングで第1図のレーザ照射装置を PTCA または PTA の技法により経皮経管的に血管内に導入する。

導入されたレーザ照射装置のバルーン形成部およびレーザ発光部が第2の本発明方法の処理を受ける予定の血管内位置、すなわち先に PTCA または PTA 処理された血管部位に向き合う位置に来るように調整し、そしてレーザ照射装置を保定する。次に、該装置のバルーン膨張液の入口管から膨張液(例えば、無菌生理食塩水、あるいはX線造影剤を含む生理食塩水)を適当な圧力下で注入し、これにより該装置のバルーン形成部を膨張し、膨張したバルーンを形成する。膨張したバルーンは、血管内壁に密接して血管内腔を充填するから、血流が遮断される。

次に、該装置の光ファイバーにレーザ光を導通し、光ファイバーの発光



部からレーザー光を放射し、バルーン内部の膨張液相およびバルーン形成膜を通してレーザー光を血管内壁に照射する。このように照射されたレーザー光により、血管内壁細胞中に集積された投与化合物も光励起され、そして血管平滑筋細胞をアポトーシスさせ、血管内膜肥厚を抑制する効果を発揮する。

一定時間のレーザー照射後に、使用した装置から膨張液を抜き取り、また血管から該装置全体を抜き取る。その後、常法の後処理を行って、所定の治療を終了する。

#### 図面の簡単な説明

10 添付図面の第1図は、第2の本発明方法に利用できるレーザー照射装置の縦断面図解図を示す。

第2図は、血管内に第1図の装置を挿入した後に膨張されたバルーンを有するレーザー照射装置の縦断面図解図を示す。

15 第3図は、第2の本発明方法で利用できるレーザー照射装置を血管内で組立てるのに利用できるバルーンカテーテルの縦断面図解図を示す。

第4図は、後記の実施例2で供試されたウサギの内膜肥厚した下腹部大動脈の内膜肥厚部位の血管横断面の図解図を示す。

#### 発明を実施するための最良の形態

20 第2の本発明方法を、以下の実施例により説明するが、本発明はこれらの例に限定されるものではない。

#### 実施例 1

体重約4kgのウサギに、2.5mg/kgの投与量でモノローアスパルチルク  
ロリン e 6 四ナトリウム塩(NPe6)を、静脈内投与した。その後に大腿動脈  
から2Fバルーンカテーテルを下腹部大動脈まで挿入した。その後、バル  
25 ーンを拡張させたまま引き抜き、また再挿入して引き抜く操作を反復する

ことにより動脈傷害モデルを作成した。このようにして動脈傷害モデルを作成する方法は Hsiang らの方法(Ann. Vasc. Surg., Vol.9, p80-86, 1995)に準ずる方法である。

前記の NPe6 投与 3 時間後、レーザ照射光ファイバー（アクリル製、外径  
5 0.5mm、発光部 15mm）を挿入しバルーン傷害部位の腹部大動脈にレーザ照射して PDT を行った（50 または 100J/cm<sup>2</sup>）。PDT 用レーザ光源は半導体レーザ（波長 664nm）を使用した。

PDT 後 4 日、2 週間、4 週間後に PDT 施行部位の病理学的検討を行なった。その結果、血管内レーザ照射法での PDT の実施から 4 日後の病理所見  
10 では、血管内側から外側まで広範囲に血管中膜細胞の破壊が観察された。2 週間及び 4 週間後の病理所見では、血管新生内膜の肥厚が抑制されたが、血管構築に係る血管部分には傷害はなかった。

#### 実施例 2

体重約 4 kg のウサギ（3 例）に、2.5mg/kg の投与量でモノー L-アスパ  
15 ルチルクロリン e 6・四ナトリウム塩を、静脈内投与した。その後に大腿動脈から 2 F バルーンカテーテルを下腹部大動脈まで挿入後、バルーンを拡張させたまま引く操作の反復により、Hsiang らの方法に準じて、動脈傷害モデルを作成した。

ここで供試されたウサギの内膜肥厚した下腹部大動脈の内膜肥厚部位の  
20 血管横断面図は添付図面の第 4 図に示される。第 4 図で内膜肥厚部位の血管(5)は、血管外膜(7)、中膜(8)、肥厚した内膜すなわち新生内膜(9)および血管内腔(10)を有する。新生内膜(9)は前記の傷害により中膜(8)側から新生されたものである。

モノー L-アスパルチルクロリン e 6・四ナトリウム塩の投与 3 時間後、  
25 レーザ照射光ファイバーを血管内に挿入した。本法で血管再狭窄抑制効果

- を比較するため、2種類のレーザ照射光ファイバー装置すなわち、添付図面の第1図に示したバルーンカテテルと一体型のバルーン付きレーザ照射光ファイバー装置と、従来型の単純な棒状照射光ファイバー装置とのいずれかを下腹部大動脈に挿入した。X線透視下で、挿入したレーザ照射光ファイバーのマーカを目印にして、下腹部大動脈のバルーン傷害部位に装置を位置させた後、半導体レーザ（波長 664nm）を用いてレーザ照射を行った（50 または 100J/cm<sup>2</sup>）。第1図のバルーン付き照射ファイバー装置を挿入した場合には、入口管から滅菌生理食塩水を圧力ポンプにより注入してバルーンを膨らませた。これにより血流を遮断した状態が得られ、この状態でレーザ照射を行う点で、従来型の棒状照射ファイバー装置を用いる場合と大きく異なっている。PDTの実施から2週間後に、PDT施行部位の病理学的検討を行なった。血管横断面の病理組織染色写真の画像から血管の中膜面積および血管の新生内膜面積をそれぞれ画像解析装置で測定した。前記の中膜の面積に対する新生内膜の面積との比を指標にして内膜肥厚の障害の程度を比較した。

その障害率は次式で計算した。

$$\text{障害率} = \frac{\left( \frac{\text{無処置群の血管新生内膜面積}}{\text{と中膜面積の比}} \right) - \left( \frac{\text{処置群の血管新生内膜面積}}{\text{と中膜面積の比}} \right)}{\left( \frac{\text{無処置群の血管新生内膜面積}}{\text{と中膜面積の比}} \right)} \times 100$$

- 得られた試験結果を次の表1に示す。

表 1

血管傷害部の内膜肥厚に対する本発明方法による PDT 治療の抑制効果

処置条件	新生内膜の面積と 中膜面積との面積比	阻害率%
無投与・無処置	1.22±0.32	—
5 NPe6(2.5mg/kg)投与、 従来型棒状照射ファイバー 装置の使用 (100J/cm <sup>2</sup> )	0.87±0.37	28.7
10 NPe6(2.5mg/kg)投与、 バルーン付き照射ファイバー 装置の使用 (50J/cm <sup>2</sup> )	0.68±0.21	44.3

表 1 の結果から明らかなように、第 1 図のレーザ照射ファイバー装置を用いることにより、すなわち、血流を遮断してレーザを照射するバルーン付き照射ファイバー装置を用いて実施する方が、従来の棒状照射ファイバー装置を用いた方法よりも、血管の再狭窄抑制効果が大きいと認められる。

#### 15 産業上の利用可能性

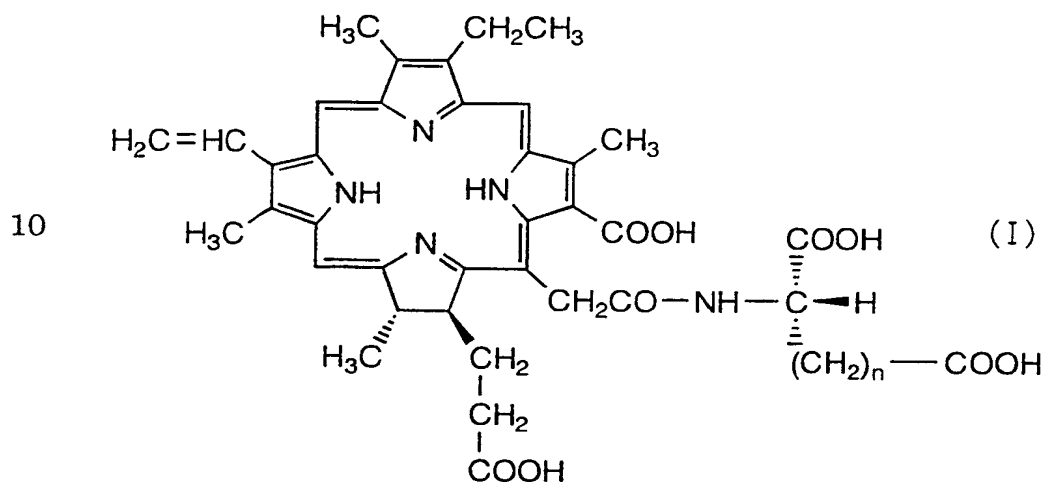
以上説明したように、本発明においては、前記の一般式(I)の化合物またはその塩を有効成分として含む血管再狭窄の抑制剤組成物が提供される。本組成物は、PTA または PTCA 処理された血管が再狭窄するのを抑制するための光線力学的療法で用いるのに有用である。本発明組成物を用いる光線力学的療法を行う場合には、レーザ照射光ファイバーを組込んだバルーンカテーテルよりなるレーザ照射装置を用いることにより、治療すべき局所での血液干渉と装置のセンタリングの両問題を解決できる。そして従来の治療効果に比べて、均一でより良好な治療効果を得られる。

請 求 の 範 囲

1. 経皮経管的冠動脈形成術または経皮経管的血管形成術を受けた血管の拡張処理部の再狭窄を、血管内レーザー照射で光線力学的療法により抑制する方法に光感受性剤として用いられて、しかも血管壁内で血管内

5 膜肥厚の抑制作用を示す血管再狭窄の抑制剤組成物において、次の一般式

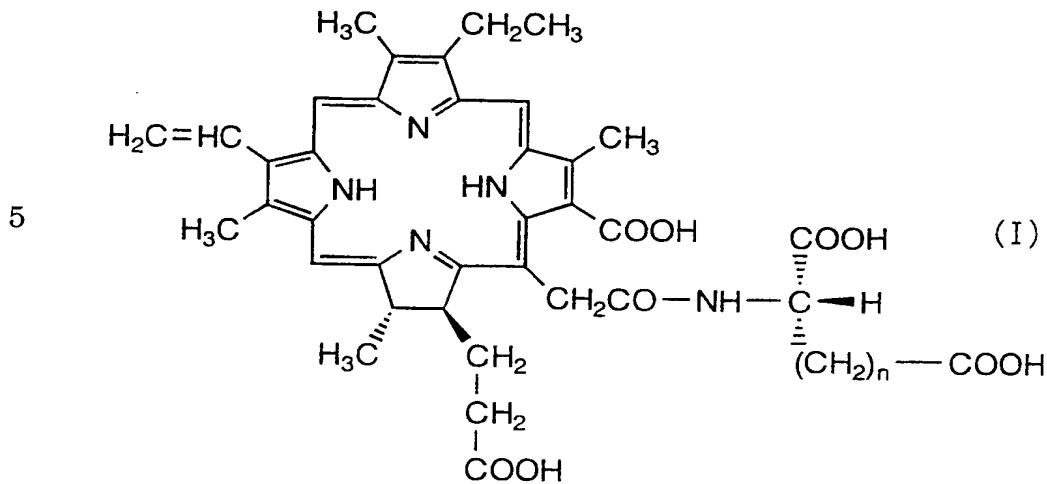
(I)



15 (式中、nは1または2の整数を示す)で表されるモノーL-アスパルチルクロリンe 6またはモノーL-グルタミルクロリンe 6、もしくは薬理的に許容されるその塩を有効成分として含有することを特徴とする、血管の再狭窄の抑制剤組成物。

2. 一般式(I)で表わされる化合物またはその塩がモノ- $\text{L}$ -アスパルチルクロリン e 6 またはその四ナトリウム塩である請求の範囲 1 記載の血管再狭窄抑制剤組成物。

## 3. 一般式(I)



- 10 (式中、nは1または2である)のモノーL-アスパルチルクロリンe 6  
またはモノーL-グルタミルクロリンe 6またはその塩を、血管形成術を  
受けた血管をもつ患者に投与し、しかもその投与量を式(I)の化合物が血管  
の血管形成術処理部位の血管壁細胞層に有効な量で集積するのに足る投与  
量であるように調整し、さらにカテーテル中央縦孔を有し且つレーザ透過  
15 性のバルーンを具えたバルーンカテーテルの中央縦孔の内部にレーザ照射  
光ファイバーを配置して成るレーザ照射装置を、前記の血管形成術処理部  
位の個所の血管内に経皮経管的に挿入し、定位させ、前記装置のバルーン  
カテーテルの膨張液導入管を通してカテーテルのバルーン中に膨張液の導  
入により該バルーンを膨張させ、膨張したバルーンの把持力により、カテ  
20 ーテル中央縦孔の内部に配置されたレーザ照射光ファイバーの中心軸を、  
血管内腔の中心に維持し、そして前記の血管処理部位の血管壁内に集積し  
た式(I)の化合物を、照射レーザ光が該光ファイバーの発光部から前記の膨  
張したバルーンを通して外向きに照射されるようにして、該光ファイバー  
で伝導された適当な波長のレーザ光で照射し、これによって、式(I)の化合  
25 物を光励起して血管内膜肥厚の抑制作用を発揮させることから成る、血管

形成術後の血管の血管内膜肥厚を抑制し且つ血管の再狭窄を抑制するための光線力学的療法的方法。

4. 血管形成術が経皮経管的冠動脈形成術または経皮経管的血管形成術である請求の範囲3に記載の光線力学療法的方法。

5

10

15

20

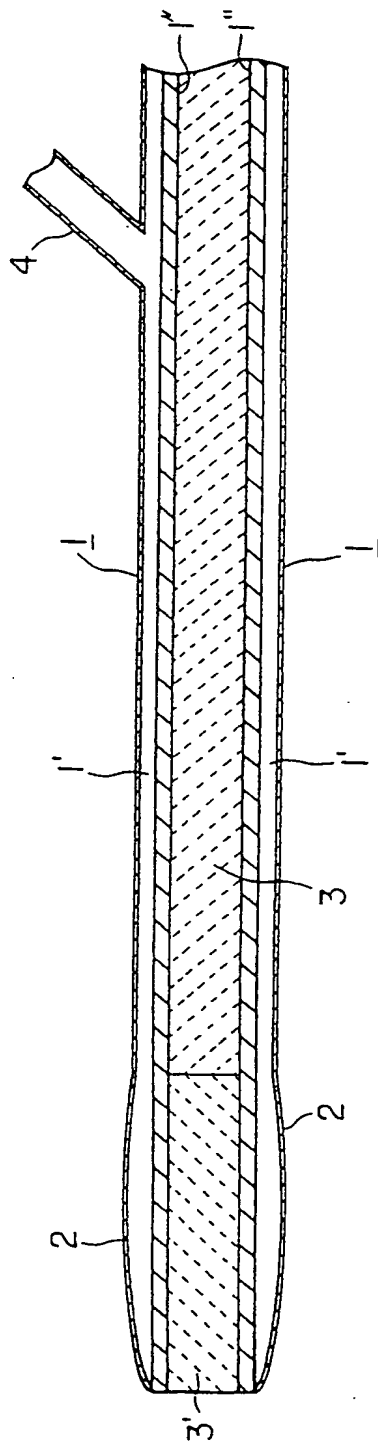
25

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



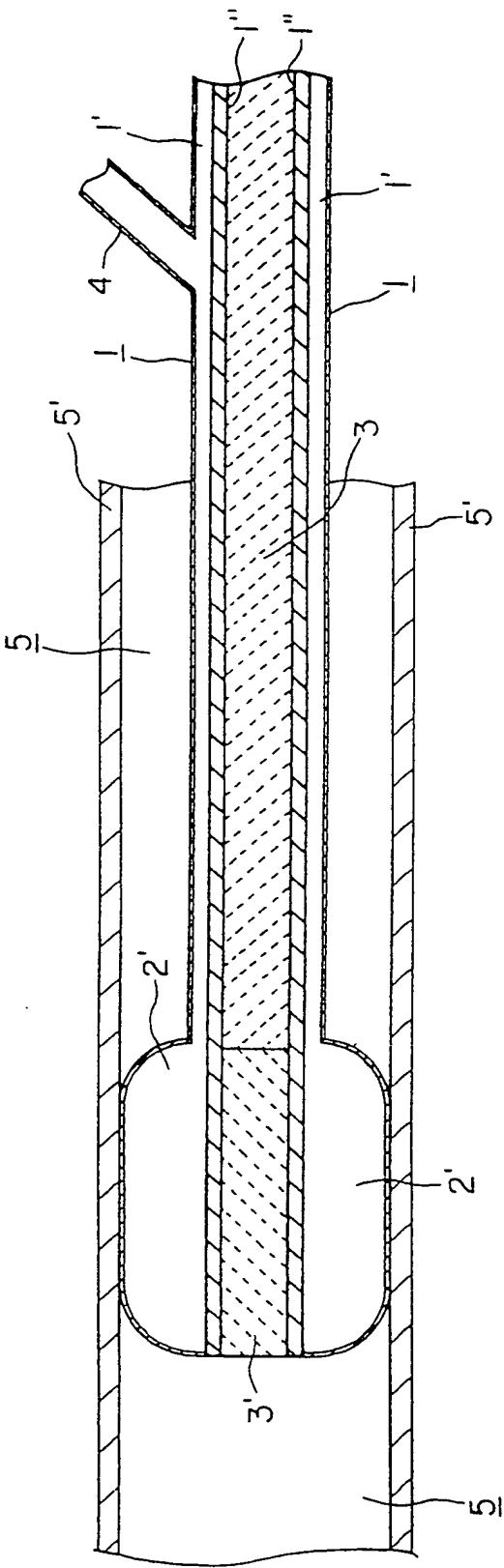
1 / 4

【図 1】



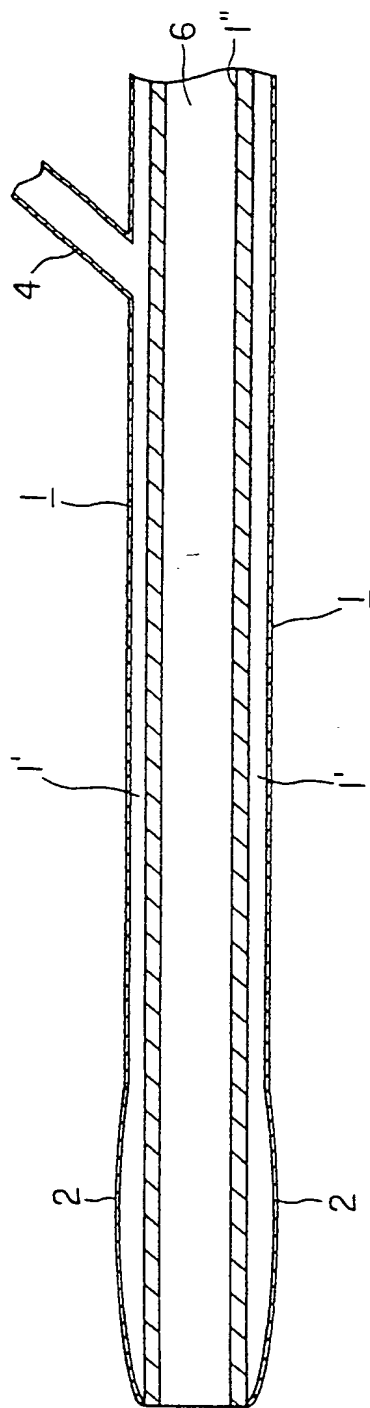
**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

【図 2】



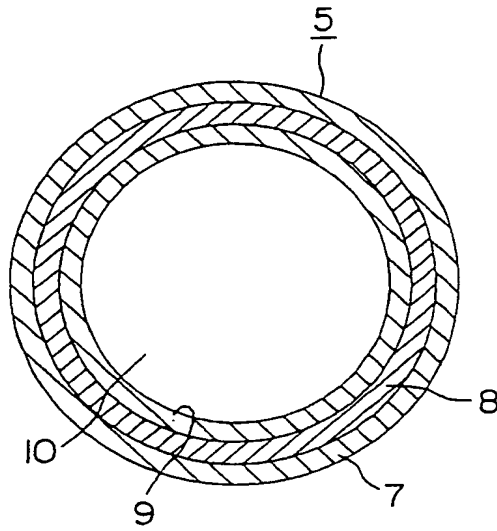
**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

【図 3】



**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

【図 4】



**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/JPO0/02156

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K31/409, A61P9/00 // C07D487/22

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K31/409, A61P9/00 // C07D487/22

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

## 国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN)

REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO, 95/03797, A2 (クアドラ ロジック テクノロジーズ, インコーポレイテッド) 9. 2月. 1995 (02. 09. 95) & JP, 9-503998, A & US, 5422362, A & EP, 711161, A1	1, 2
Y	WILLIAM D. COATS JR., JESSE W. CURRIER, YVONNE MEJIAS, HUGH L. NAR CISO, DAVID P. FAXON, "Tin ethyl etiopurpurin significantly inhibits vascular smooth muscle cell proliferation in vivo", Biochemistry and Cell Biology, 1996, Vol. 74, No. 3, p. 325-331	1, 2

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

18. 04. 00

国際調査報告の発送日

02.05.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

吉住 和之 印

4P

9165

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	P. C. DARTSCH, R. VOISARD, TUBINGEN FRG, T. ISCHINGER, K. COPPENRATH, F. UNGER, J. HUTTER, W. GOTTSCHALK, E. UNSOLD, E. BETZ, "Photodynamic Therapy of Vascular Stenoses? Response of Cultured Human Smooth Muscle Cells from Non-Atherosclerotic Arteries and Atherosclerotic Plaques Following Treatment with Photosensitizing Porphyrins", Proceedings. SPIE-The International Society for Optical Engineering, 1990, Vol. 1462, p. 77-80	1, 2
Y	PETER C. DARTSCH, THOMAS ISCHINGER, EBERHARD BETZ, " Responses of Cultured Smooth Muscle Cells From Human Nonatherosclerotic Arteries and Primary Stenosing Lesions After Photoradiation :Implications for photodynamic Therapy of Vascular Stenoses ", Journal of the American College Cardiology, 1990, vol. 15, p. 1545-1550	1, 2
Y	US, 5308861, A (日本石油化学株式会社) 3. 5月. 1994 (03. 05. 94) & JP, 4-330013, A	1, 2
Y	梅村和夫、「PTCA後の再狭窄：薬物治療の可能性」、血管と内皮、1996年、第6巻、第1号、第56-64頁	1, 2

法第8条第3項（PCT 17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/02156

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl. <sup>7</sup> A61K31/409, A61P9/00 // C07D487/22		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl. <sup>7</sup> A61K31/409, A61P9/00 // C07D487/22		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CA (STN) REGISTRY (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO, 95/03797, A2 (Quadra Logic Technologies, Inc.), 02 September, 1995 (02.09.95) & JP, 9-503998, A & US, 5422362, A & EP, 711161, A1	1, 2
Y	WILLIAM D.COATS JR., JESSE W.CURRIER, YVONNE MEJIAS, HUGH L.NARCISO, DAVID P.FAXON, "Tin ethyl etiopurpurin significantly inhibits vascular smooth muscle cell priliferation in vivo", Biochemistry and Cell Biology, 1996, Vol.74, No.3, p.325-331	1, 2
Y	P. C. DARTSCH, R. VOISARD, TUBINGEN FRG, T. ISCHINGER, K. COPPENRATH, F. UNGER, J. HUTTER, W. GOTTSCHALK, E. UNSOLD, E. BETZ, "Photodynamic Therapy of Vascular Stenoses? Response of Cultured Human Smooth Muscle Cells from Non-Atherosclerotic Arteries and Atheromatous Plaques Following Treatment with Photosensitizing Porphyrins", Proceedings. SPIE-The International Society for Optical Engineering, 1990, Vol.1462, p.77-80	1, 2
Y	PETER C DARTSCH, THOMAS ISCHINGER, EBERHARD BETZ, "Responses of Cultured Smooth Muscle Cells From Human	1, 2
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 18 April, 2000 (18.04.00)		Date of mailing of the international search report 02 May, 2000 (02.05.00)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/02156

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	Nonatherosclerotic Arteries and Primary Stenosing Lesions After Photoradiation: Implications for photodynamic Therapy of Vascular Stenoses", Journal of the American College Cardiology, 1990, vol.15, p.1545-1550	
Y	US, 5308861, A (NIPPON PETROCHEMICALS CO., LTD.), 03 May, 1994 (03.05.94) & JP, 4-330013, A	1,2
Y	Kazuo Umemura, "PTCA go no Sai Sakushu: Yakubutsu Chiryō no Kanousei", Kekkan to Naihi, 1996, Vol.6, No.1, pages 56-64	1,2

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/02156

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 3,4  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
The subject matter of Claims 3,4 relates to a method for treatment of the human body by therapy.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**